

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



**ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ  
В УКРАЇНІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ  
РІЗНОЇ СПРЯМОВАНОСТІ ДІЇ**

**МАТЕРІАЛИ ВСЕУКРАЇНСЬКОГО  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОГО СЕМІНАРУ**

**26 листопада 2004 року**

**м. Харків**

Харків  
Видавництво НФoУ  
2004

УДК 615.1  
П26

*Редакційна колегія: член-кор. НАН України В.П. Черних; проф. Гриценко І.С.; проф. О.І. Тихонов; проф. Т.Г. Ярних; проф. С.О. Тихонова; проф. Д.І. Дмитрієвський; проф. В.І. Чусшов; проф. Т.Г. Капшиук; проф. В.О. Галовкін*

*У підготовці видання брали участь доцент Г.І. Кабачний, доцент А.А. Асланьянц, аспірант О.С. Шпичак*

**Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії: Матер. наук.-практ. семінару (26 листопада 2004 р., м. Харків) / За ред. проф. О.І. Тихонова. – Х.: Вид-во НФаУ, 2004. – 540 с.**

Збірник містить матеріали Всеукраїнського науково-практичного семінару "Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії", в яких подано теоретичні і практичні результати наукових досліджень в галузі розробки складу та технології, аналізу і контролю якості лікарських засобів, синтезу біологічно активних речовин, їх фармакологічних, мікробіологічних та клінічних досліджень, створення фітохімічних препаратів, маркетингових досліджень фармацевтичного ринку.

Для широкого кола наукових та практичних робітників фармації, медицини, аспірантів, студентів фармацевтичних університетів та факультетів.

Матеріали видаються мовою оригіналу. За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.

УДК 615.1

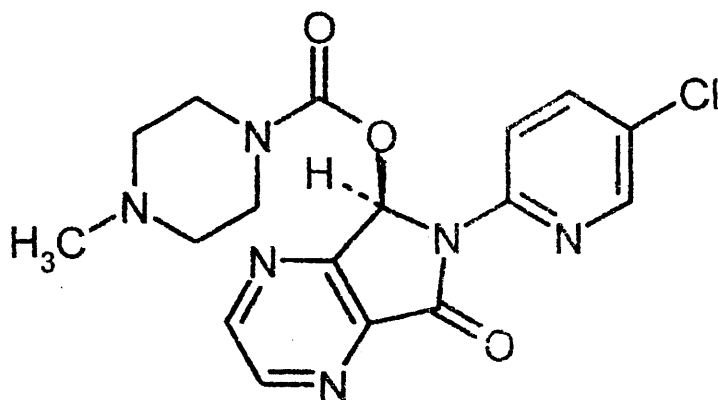
© НФаУ, 2004

# ПРИМЕНЕНИЕ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ЗОПИКЛОНА И 2-АМИНО-5- ХЛОРПИРИДИНА

Болотов В.В., Клименко Л.Ю.

Национальный фармацевтический университет,  
г. Харьков

Зопиклон – (5RS)-6-(5-хлоропиридин-2-ил)-7-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пира-зин-5-ил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат – снотворный препарат группы циклопирролонов, широко применяемый для лечения расстройств сна.



По информации, приведенной в научной литературе, за последние 5 лет резко увеличилось коли-

чество случаев отравлений зопиклоном как в амбулаторной практике, так и в условиях стационара. Клиническая картина отравлений зопиклоном не всегда характерна и имеет много общего с препаратами группы бензодиазепинов. Диагностика отравлений этим препаратом усложняется еще и тем, что вместе с ним применяются другие препараты (бензодиазепины, фенотиазины, золпидем, варфарин, лепонекс, фенобарбитал и др.). Более того, в ходе стандартных скрининговых процедур зопиклон на фоне других лекарственных средств, дозы которых на порядок выше, может быть легко пропущен.

Поэтому в диагностике этих отравлений большое значение имеют результаты химико-токсикологических исследований, в том числе и результаты определения зопиклона методом хроматографии в тонких слоях сорбента.

Зопиклон и его основные метаболиты (N-оксид зопиклона, N-дезметилзопиклон и продукт кислотного гидролиза зопиклона) в щелочной среде гидролизуются с образованием 2-амино-5-хлорпиридина, вследствие чего последний может быть использован как маркер присутствия зопиклона в организме.

Целью нашей работы является разработка условий определения зопиклона и 2-амино-5-хлорпиридина в присутствии снотворных препаратов группы бензодиазепинов (нитразенама, феназепана

ма, нозепама и диазепама), применяемых вместе с зопиклоном, с помощью хроматографии в тонких слоях сорбента (ТСХ).

В качестве тонких слоев использовали пластинки для высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ) производства Эстонии (сорбент КСКГ, фракция –  $5\div 20$  мкм, толщина слоя –  $130\pm 25$  мкм, размер пластинок –  $10\times 10$  см), пластинки Silufol UV-254 (силикагель, подложка – фольга, связующее – крахмал, размер пластинок –  $10\times 10$  см), пластинки Sorbfil (силикагель СТХ-1ВЭ, тип подложки – ПЭТФ, связующее – силикагель, фракция –  $8\div 12$  мкм, толщина слоя – 100 мкм, размер пластинок –  $10\times 10$  см), пластинки Armsorb (силикагель КСКГ, подложка – фольга, связующее – крахмал, фракция –  $5\div 20$  мкм, толщина слоя  $100\pm 10$  мкм, размер пластинок –  $5\times 10$  см), стеклянные пластинки фирмы Merck (Германия) (силикагель GF<sub>254</sub>, размер пластинки –  $10\times 10$  см).

Для хроматографирования использовали следующие системы растворителей: 1 – хлороформ – ацетон (80:20); 2 – этилацетат; 3 – хлороформ – метанол (90:10); 4 – этилацетат – метанол – аммиак (85:10:5); 5 – метанол; 6 – метанол – н-бутанол (60:40); 7 – метанол – аммиак (100:1,5); 8 – циклогексан – толуол – диэтиламин (75:15:10); 9 – ацетон.

При использовании систем растворителей 7, 8, 9 пластинки предварительно обрабатывали 0,1 М

раствором калия гидроксида в метаноле, а затем высушивали при 110°C в течение 30 минут. В системе растворителей 3 использовали пластины, обработанные гидроксидом калия, и необработанные.

В качестве проявителей использовали:

- УФ-свет до и после обработки пластинок парами кислоты хлористоводородной – зопиклон дает бирюзовое свечение, которое переходит в салатное, нитразепам светится коричневым цветом, который переходит в салатный; остальные вещества до обработки пластин не светятся, а после обработки парами хлористоводородной кислоты 2-амино-5-хлорпиридин светится фиолетовым цветом, феназепам, нозепам и диазепам – салатным;
- 5% хлороформный раствор *n*-диметиламинобензальдегида после обработки пластинок парами кислоты хлористоводородной – 2-амино-5-хлорпиридин дает желтое пятно;
- реактив Драгендорфа, модифицированный по Мунье, после обработки пластинок парами кислоты хлористоводородной – зопиклон, нитразепам, феназепам, нозепам и диазепам дают оранжевые пятна.

По результатам проведенных хроматографических исследований можно сделать вывод о том, что для разделения зопиклона и указанных выше препаратов подходят следующие системы растворителей: для пластинок Sorbfil – 1, Armsorb – 2, 3

(после обработки пластин раствором калия гидроксида), 5, 9, Silufol – 2, 4, 5, 7, Merck – 1, 2, 4, 9 и ВЭТСХ – 1, 4, 5, 7. Предел обнаружения зопиклона и 2-амино-5-хлорпиридина для всех пластин – 0,1 мкг.